



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 062 622** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 L 27/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5011932/14, 25.06.1992  
(30) Приоритет: 26.06.1991 DE P 4121043.3  
(46) Дата публикации: 27.06.1996  
(56) Ссылки: Acta Orthop. Scand., 60 (4), 473 - 476, 1989.

(71) Заявитель:  
Мерк Патент ГмбХ (DE)  
(72) Изобретатель: Бертольд Нис[DE],  
Эльвира Дингельдайн[DE], Хельмут Валиг[DE]  
(73) Патентообладатель:  
Мерк Патент ГмбХ (DE)

**(54) МАТЕРИАЛ-ЗАМЕНИТЕЛЬ КОСТНОГО ВЕЩЕСТВА**

(57) Реферат:  
Изобретение относится к медицине, точнее трансплантологии.  
Материал-заменитель костного вещества содержит в пористом ростковом слое один

или несколько полипептидов с биологической активностью факторов роста фибробласта. Его показатели заживления соответствуют таковым для аутологичного костного трансплантата.

RU 2 062 622 C1

RU 2 062 622 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 062 622** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 L 27/00**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5011932/14, 25.06.1992  
(30) Priority: 26.06.1991 DE P 4121043.3  
(46) Date of publication: 27.06.1996

(71) Applicant:  
Merk Patent GmbH (DE)  
(72) Inventor: Bertol'd Nis[DE],  
Ehl'vira Dingel'dajn[DE], Khel'mut Valig[DE]  
(73) Proprietor:  
Merk Patent GmbH (DE)

(54) **MATERIAL-SUBSTITUTE OF BONE MATTER**

(57) Abstract:  
FIELD: medicine, transplantology.  
SUBSTANCE: proposed material has one or  
some polypeptides showing biological  
activity in porous seedling layer comparable

with that of fibroblast growth factor.  
Healing indices correspond to that for  
autological bone transplant. EFFECT:  
enhanced quality of material proposed.

RU 2 062 622 C1

RU 2 062 622 C1

Изобретение относится к материалам-заменителям костного вещества, которые в пористом ростковом слое содержат один или несколько полипептидов с биологической активностью фактора роста фибробластов (ФРФ, в немецком тексте использовано буквенное сокращение FGF, от английского Fibroblast Growth Factor).

Под материалом-заменителем костного вещества следует понимать такие материалы, которые служат в качестве имплантатов для замены или для восстановления костных структур в результате дефектов, возникающих после хирургических вмешательств, обусловленных заболеванием или несчастным случаем. В качестве примеров можно назвать такие имплантатные изделия, как костные протезы самого различного вида, элементы для соединения костей, например, в виде гвоздей для костномозгового пространства, костных шурупов и пластин для остеосинтеза, имплантационные материалы для заполнения дефектов губчатого вещества костей или полостей в результате удаления зубов, а также для пластико-хирургической обработки контурных дефектов челюстно-лицевой области.

Для процесса заживления эти имплантационные материалы считаются благоприятными, при этом особенно такие, которые обладают высокой биологической активностью, т. е. воспринимаются организмом пациента и интегрируются организмом. Применительно к материалу-заменителю костного вещества это означает, что он быстро, прочно и надолго должен срастаться с аутогенной тканью, особенно с костью.

Известно, что до сего времени наиболее благоприятные результаты заживления достигаются практически только с применением аутогенных материалов, т. е. с костными трансплантатами. Понятно, что доступность и наличие таких трансплантатов костей ограничены. Аутологичные трансплантаты, т.е. трансплантаты от этого же индивидуума, если и имеются в наличии в соответствующей форме и в нужных количествах, поддаются извлечению из организма только путем по меньшей мере дополнительного оперативного вмешательства, в результате которого возникает необходимость, с другой стороны, в дополнительном процессе заживления в месте их извлечения. В принципе, это относится и к гомологичным трансплантатам, т. е. к трансплантатам индивидуумов-доноров того же биологического вида. В этих случаях возникает еще и проблема совместимости, а также все еще не исключающаяся полностью опасность инфекции вирусами, особенно, например, вирусами гепатита и вирусами типа HIV. Кроме того, длительность хранения донорского материала в банках кости ограничена, да и само его хранение обходится дорого.

Имплантационные материалы для замены костей из неаутогенных синтетических или из родственных к аутогенным материалов могут в зависимости от их происхождения и характера обладать разной степенью биологической активности. Однако ни один из синтетических имплантационных материалов до сих пор не дал тех результатов, которые были достигнуты с использованием

аутогенных костных трансплантатов.

В основу изобретения была поставлена задача разработать материал-заменитель кости, биологическая активность которого максимально приближалась бы к биологической активности аутогенных костных трансплантатов.

Оказалось, что этому требованию удовлетворяет материал-заменитель кости, содержащий в пористом ростковом слое один или несколько полипептидов с биологической активностью фактора роста фибробластов. Поэтому предметом данного изобретения является материал-заменитель кости, содержащий в пористом ростковом слое один или несколько полипептидов с биологической активностью факторов роста фибробластов.

Предметом данного изобретения является, в частности, такой материал-заменитель кости, в котором названный пористый ростковый слой представляет собой неорганическую матрицу, предпочтительно на основе неорганических соединений кальция.

Факторы роста фибробластов, относящиеся к классу аутогенных пептидных факторов роста, первоначально были выявлены как субстанции в головном мозге и в гипофизе, изолированы из них и проявили свою активность, благоприятствующую росту фибробластов. Эти факторы известны как активные сосудообразующие факторы, обуславливающие, в частности, неоваскуляризацию при заживлении ран. Более подробная информация роста фибробластов, в том числе по их побочным продуктам, по их выделению и изготовлению, их структуре, биологической активности и ее механизмам, а также по соответствующему применению их в медицине содержится в многочисленных специальных публикациях. Например, большой обзор на эту тему содержится в публикации: A.Baird, P.Böhlen, Fibroblast Growth Factors, in Peptide Growth Factors and their Receptors I, издательство Шпрингера, Берлин, Гейдельберг, Нью-Йорк, 1990.

Наряду с многочисленными положительными воздействиями ФРФ в самых различных областях показаний в последнее время были показания и об отмеченных влияниях ФРФ при остеогенезе, например в публикации Biomaterials 11, 38 40 ( ).

Далее, в публикации Acta Orthop, Scanol, 60, (4) 473-476 (1989) сообщалось, что в имплантатах из деминерализированной костной матрицы (ДКМ), нагруженных рекомбинантным человеческим щелочным ФРФ и внутримышечно имплантированным лабораторным крысам, было обнаружено повышенное содержание минерализированной ткани. ДКМ сама по себе известна как субстанция, благоприятствующая росту кости, так как в ней содержатся еще не нарушенные аутогенные факторы самого различного характера, обладающие активностью в пользу роста костей. Биологическая активность ДКМ, в зависимости от ее происхождения и предшествующей обработки, различна и никоим образом не поддается стандартизации до какого-либо воспроизводимого уровня. Кроме того, ДКМ как имплантационный материал практически не пригоден для

замены костей из-за ее недостаточной механической прочности. Из опубликованных источников никоим образом нельзя было заключить, что материал-заменитель кости по данному изобретению сочетает в себе механические свойства искусственных имплантационных материалов с биологической активностью, которыми обладают только лишь костные трансплантаты.

Материалы-заменители кости по данному изобретению отличаются тем общим признаком, что в пористом ростковом слое они содержат один или несколько полипептидов с биологической активностью фактора роста фибробластов. Тем самым в соответствии с данным изобретением пригодными факторами роста являются не только "классические" ФРФ, например кислый ФРФ (кФРФ) и щелочной ФРФ (шФРФ), но и все пептидные факторы роста, проявляющие биологическую активность прочих ФРФ.

К более узкому кругу ФРФ относятся нативные, естественные ФРФ животного и человеческого происхождения, а также рекомбинантно изготовленные ФРФ. Предпочтительными являются, в частности, рекомбинантно изготовленные кФРФ и шФРФ. Более подробные сведения о рекомбинантно изготовленных кФРФ и шФРФ животного и человеческого происхождения содержатся, например, в следующих патентных публикациях: EP 228 449, EP 248 819, EP 259 953, EP 275 204. К более широкому кругу ФРФ относятся и мутеины, которые в известной мере отличаются от кФРФ и шФРФ по числу и/или последовательности аминокислот, однако это не ведет к какому-либо существенному изменению их активности. Следующий круг ФРФ включает в себя родственные пептиды с частично обозначенно различными последовательностями аминокислот, обладающие биологической активностью ФРФ, а также активностью, усиливающей действие ФРФ. Можно указать, например, следующие патенты: EP 148 922, EP 226 181, EP 281 822, EP 288 307, EP 319 052, EP 326 907 и WO 89-12645.

К ФРФ в смысле настоящего изобретения относятся производные этих пептидов, которые получаются с помощью стабилизирующих и/или повышающих активность агентов. Ими являются, в частности, стабилизированные против кислот формулы кФРФ и шФРФ, которые в качестве таких стабилизирующих агентов содержат глюкозамингликаны (например, гепарин, фрагменты гепарина, сульфат гепарина и дерматансульфат), или гликансульфаты, например декстрансульфат и циклодекстринсульфат. Такие производные описаны, например, в патентах: EP 251 806, EP 267 015, EP 312208, EP 345 660, EP 406 956, EP 408 146, WO 89-12464, WO 90-01941 и WO 90-03797.

Для использования в материалах-заменителях костей по данному изобретению особенно предпочтительны формы рекомбинантно изготовленных человеческих шФРФ, описанные в патенте EP 248 819.

В материалах-заменителях по данному изобретению ФРФ могут присутствовать в концентрации от  $1 \text{ мкг/см}^3$  до  $1 \text{ мг/см}^3$ . Выбор концентрации в этом диапазоне может

зависеть от характера, формы и активности используемого в каждом конкретном случае ФРФ, а также от природы используемого в каждом конкретном случае материала имплантата и его при необходимости присущей биоактивности. Предпочтительна концентрация ФРФ в интервале между  $1 \text{ мкг/см}^3$  и  $100 \text{ мкг/см}^3$ .

В материалах-заменителях по данному изобретению могут быть использованы в принципе все известные и обычные имплантатные конструкционные материалы, если они представляют собой пористый ростковый слой для ФРФ. Имплантатные конструкционные материалы можно разбить на классы неорганических, в частности керамических, материалов, далее физиологически приемлемых металлических, физиологически приемлемых полимерных материалов и композиционных материалов из двух или более компонентов названного типа. Эти материалы могут образовывать пористый ростковый слой как само по себе целостное, например, в виде пористых имплантатных фасонных тел, или же таким пористым материалом могут быть лишь определенные части примененного конструкционного материала (или определенные участки имплантатного фасонного тела). Последние два случая могут быть реализованы, например, в такой форме, что композиционный материал или костный цемент содержит пористый компонент или имплантат с напылением на его поверхность пористым материалом или имплантат с соответствующей шероховатой поверхностью.

Для материалов-заменителей по данному изобретению в качестве конструкционных материалов предпочтительны материалы неорганического, в частности керамического, происхождения. Аспектом данного изобретения, дающим преимущество, является то, что материалы, сами по себе биоинертные, например окиснокерамические, в результате их нагрузки посредством ФРФ могут приобретать биологическую активность и тем самым способствовать лучшему врастанию и заживлению имплантатов.

Вместе с тем, предпочтительные неорганические конструкционные материалы сами по себе биоактивны. Это относится в первую очередь к материалам, основой которых служат кальцийсодержащие материалы, например карбонат кальция, фосфаты кальция, а также производные этих соединений. Из группы фосфатов кальция предпочтительны гидроксилapatит, трифосфат кальция и тетрафосфат кальция.

Имплантатные конструкционные материалы на неорганической основе обеспечивают, однако, в большинстве случаев только тогда высокую механическую стабильность, если они используются как керамические материалы, т.е. в виде материалов или фасонных тел, спекаемых при достаточно высоких температурах.

Материалы-заменители костей на основе кальцийфосфатной керамики в силу их химического сродства с минеральной фазой естественных костей считаются биоактивными. Материал естественных костей состоит, в его неорганической фазе, преимущественно из гидроксилapatита, являющегося фосфатом кальция с суммарной

формулой  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ .

Гидроксилapatит синтетического или органического происхождения, например из естественного костного материала, служит поэтому часто используемым сырьем для изготовления имплантатов-заменителей костей. Гидроксилapatитная керамика в организме в основном не ресорбируется. Это значит, что чужеродный для организма материал долгое время сохраняется практически неизменными и что его интеграция в организме происходит в основном путем его сращения с наличным и вновь образующимся костным материалом и вращением в окружающую ткань.

Трикальцийфосфат в определенных условиях может ресорбироваться в организме. Тетракальцийфосфат в основном не поддается биоресорбции.

Особенно благоприятные свойства вращаия проявили пористые керамические материалы на основе фосфата кальция. При этом наиболее предпочтительны материалы на основе естественного пористого вещества, который в результате различной обработки минерализуется и переводится в керамическую систему, причем структура костного вещества должна быть по возможности сохранена. Для этих способов общим признаком является удаление органических компонентов костного вещества и последующее укрепление с доведением структуры до керамической структуры путем спекания при соответствующих температурах. Удаление органических компонентов происходит путем химического растворения или пиролизическим методом.

Более подробно костная керамика и особенно благоприятные способы ее изготовления описаны в патентах: DE 37 27 606, DE 39 03 695, DE 41 00 897 и DE 40 28 683.

Имплантаты на основе костной керамики в силу их очень хорошего согласования с пористой системой естественного костного вещества имеют значительные биологические преимущества с точки зрения их вращаемости и заживления в организме. Особенно предпочтительна костная керамика с губчатой структурой в силу ее высокопористой, трехмерно открытопористой сетчатой структуры.

Фасонные тела (детали) из керамики, в частности из вышеуказанных материалов, используются в первую очередь для замены несущих костных структур, подвергаемых большим механическим нагрузкам. В качестве примера можно назвать костные протезы и костные соединительные элементы такие как костные шурупы, гвозди для костномозгового пространства и пластины остеосинтеза. Более точные клинические исследования показали, что открыто расположенные неорганические контактные поверхности в имплантатах из кальцийфосфатной керамики предпочтительно стимулируют новообразование минеральной костной матрицы, вследствие чего обеспечивается прочное сращение имплантата. Это благоприятно протекает и в пористых имплантатах, где вследствие сравнительно большой поверхности и вкоренению новой костной ткани создается особенно интенсивно зазубренное и поэтому механически стабильное сращение. В случае

имплантатных материалов или из биоинертных материалов вместо этого образуется вначале в области контакта связующая ткань, что ведет к лишь умеренно прочному вращению.

Оказалось, что материалы-заменители по данному изобретению, в основном независимо от характера материала, в результате загрузки посредством ФРФ после имплантации в контактной области и в зависимости от того, обусловлено ли их вращение в силу их пористости и/или их ресорбции, и в их внутренней области стимулируют значительное новообразование минеральной костной матрицы. Во всяком случае это значительно выше, чем в соответствующих ненагруженных имплантатах. При этом в нагруженных посредством ФРФ пористых имплантатах на основе неорганических соединений кальция, в частности в керамических системах на основе фосфатов кальция, наблюдался ярко выраженный синергистический эффект. Так, при доклинических модельных испытаниях имплантатов на основе костной керамики, нагруженных посредством ФРФ, спустя шесть недель после имплантации наблюдалось полное вращение в кость в результате сращения с вновь образованной, преимущественно минерализованной костной матрицей. Сравнимый результат был получен лишь в случае аутологических костных трансплантатов, тогда как, например, в случае ненагруженной посредством ФРФ костной керамики, ДКМ и пропитанной посредством ДКМ костной керамики некоторое сравнение вследствие новообразования костного росткового слоя наблюдалось только в контактных зонах костной матрицы. Полагают, что способствующее росту костей влияние ФРФ и биоактивность кальцийсодержащих имплантатных материалов, в частности костной керамики, усиливают друг друга и таким образом способствуют ускоренному заживлению и инкорпорированию имплантата.

Положительное влияние ФРФ на заживление имплантатов для замены костей может быть перенесено, как отмечалось выше, практически на все виды костезаменяющих материалов и имплантатных материалов, если их структура такова, что они имеют пористый ростковый слой для ФРФ и для их обратной передачи в организм, целесообразно по меньшей мере в области контакта с тканью тела. Этим условиям соответствуют, например, и имплантаты из металлических материалов, самих по себе пористых или имеющих пористый нанесенный поверхностный слой, в основном состоящий из биоактивного гидроксилapatита, или которые имеют пористо структурируемую или же по меньшей мере шероховатую поверхность. Это относится и к имплантатам из полимерных материалов, прочих керамических или композиционных материалов.

В принципе, материалы-заменители костного вещества по данному изобретению могут иметь вид не только имплантатных фасонных тел (деталей), но и порошковых или гранулированных форм, в зависимости от требований места или цели их использования. В качестве композиционных материалов имеются в виду в основном такие,

в которых по меньшей мере один компонент присутствует в виде пористого росткового слоя (матрицы) для ФРФ. Целесообразны соответствующие костезаменяющие материалы на основе композиционных материалов, в которых пористый ростковый неорганический слой находится в виде порошка или гранулата и образует в сочетании с физиологически приемлемым полимерным материалом некоторое фасонное тело (деталь). Такие композиционные материалы рассмотрены в специальной литературе, например в патентах WO 90-01342 и WO 90-01955, где описаны имплантатные материалы на основе частиц фосфат кальция или костной керамики и биоресорбируемого полимера.

Аналогичным образом можно повысить и биоактивность костных цементов. Они состоят в основном из акрилатных систем, содержащих неорганические наполнители в большинстве случаев на основе кальциевых соединений. В соответствии с данным изобретением, может быть использован нагруженный ФРФ пористый порошок или гранулат гидроксилапатита в качестве компонента наполнителя в костном цементе.

Изготовление костнозаменяющих материалов по данному изобретению посредством нагрузки пористого росткового слоя полипептидами с ФРФ-активностью само по себе не представляет проблем. Целесообразно исходить из соответствующих жидких или полужидких препаратов ФРФ, например, в виде буферного водного раствора, суспензии или геля, полностью вводимых в предусмотренной дозировке в пористый ростковый слой костезаменяющего материала. Тем самым после необходимой сушки, материал готов для использования или, после необходимых для таких материалов для медицинских целей мер предосторожности, для его хранения. Таким способом можно нагружать посредством ФРФ пористые имплантатные фасонные тела (детали), предпочтительно из костной керамики, имплантаты с пористой поверхностью и пористые порошковые или гранулированные компоненты для композиционных материалов и костных цементов.

В предпочтительной форме исполнения материал-заменитель костного вещества по данному изобретению находится в виде готового к употреблению имплантатного компонента из двух или более разделенных компонентов, в котором один компонент содержит пористый ростковый слой, а другой раствор полипептида с ФРФ-активностью. Такая форма выполнения особенно целесообразна для эффективного решения возможных проблем стабилизации при длительном хранении уже готовых материалов по данному изобретению. Так, в специальной литературе были сообщения о том, что ионы кальция, присутствующие в предпочтительных в данном случае материалах, могут дестабилизировать ФРФ. Использование материалов по данному изобретению в виде таких имплантатных компонентов осуществляется так, что незадолго перед имплантационным хирургическим вмешательством или во время его загружают вышерассмотренным способом пористый и ростковый слой имплантатного

материала раствором, содержащим ФРФ. Особенно целесообразна такая форма выполнения в том случае, когда пористый ростковый слой образуется самим имплантатным фасонным телом, причем в качестве материала используются в первую очередь неорганические, предпочтительно керамические материалы и, в частности, спекаемые костные керамические материалы.

В зависимости от формы выполнения материал-заменитель по данному изобретению представляет собой, таким образом, по меньшей мере равноценную замену аутологичным и гомологичным костным трансплантатам или же значительно улучшает прочие формы костных заменителей с точки зрения показателей заживления.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Изготовление имплантатных фасонных тел

Из заготовок костного керамического материала на основе губчатого гидроксилапатита, изготовленного в соответствии с патентом DE 40 28 683, готовят с помощью алмазной фрезы цилиндрические фасонные тела (детали) высотой 10,00 мм и диаметром 9,55 мм.

Часть этих формованных тел пропитывают 100 мл раствора, содержащего 50 мкг рекомбинантного изготовленного человеческого шФРФ, высушивают и затем хранят при 4-6 °C вплоть до момента имплантации. Остальные изготовленные детали служат для сравнения.

Пример 2. Сравнительное исследование по результатам на лабораторных животных

Животные: взрослые минисвинки-самки, 6 групп, по 8 имплантатов на каждую группу. Имплантаты: а) пористая керамика на основе губчатого гидроксилапатита с ФРФ (в соответствии с примером 1); б) керамика на основе губчатого гидроксилапатита; в) ДКМ; г) керамика на основе губчатого гидроксилапатита с пропиткой ДКМ; д) аутологичный губчатый трансплантат, точно извлеченный с помощью двойной фрезы; е) гомологичный трансплантат, точно извлеченный с помощью двойной фрезы, после хранения при -30 °C вплоть до момента производства имплантации. Местоположение имплантации: в шарнир коленной чашечки Femurcondyle, с левой и с правой стороны.

Спустя 6 нед кости извлекают оперативным способом и посредством гистологического исследования исследуют новообразование кости и минерализацию.

Результаты:

а) новообразование кости от костного ложа до центра имплантата; полная инкорпорация; б) маргинальный костный контакт с имплантатом, врастание лишь в краевую область имплантата; в) маргинальный костный контакт с имплантатом, врастание лишь в краевую область имплантата; г) костное новообразование в контактной области костного ложа и имплантата, наличествует еще аморфная ДКМ; д) костное новообразование от костного ложа до центра имплантата, полная инкорпорация; е) костное новообразование от костного ложа приблизительно на 1/3 1/2 имплантата, частичная инкорпорация.

Пример 3. Имплантационный комплект фасонные тела (детали) из костной керамики на основе губчатого гидроксилата (по примеру 1, ненагруженные) помещали в соответствующим образом выполненные упаковочные фасонные детали глубокой вытяжки, камеры которых точно соответствовали габаритам (лишь остаточного объема) фасонных тел.

Детали глубокой вытяжки помещали в сургуч, стерилизовали и заключали во внешнюю упаковку.

шФРФ-раствор высушивали в цитратном буфере (10 ммоль, pH 0,5) и после добавления раствора сахарозы (9%) высушивали вымораживанием, после чего помещали в ампулы. При этом наполнение ампул и их объем были согласованы так, чтобы последующая загрузка керамических фасонных тел соответствовала 50 мкг шФРФ на см<sup>3</sup> блокового объема. Упаковка имплантатных фасонных тел и ампулы с шФРФ образуют упаковочные единицы в качестве имплантатных комплектов.

Кондиционирование у операционного стола.

Раствор шФРФ в цитратном буфере (pH 5,0) реконституировали и затем вводили в стерильный шприц.

После вскрытия внешней упаковки раствор инъецировали через стерильную внутреннюю упаковку в сосуд глубокой вытяжки керамического фасонного тела. Объем инъекции таков, что фасонное тело полностью погружено в шФРФ-раствор. Избыточное количество шФРФ-раствора приблизительно через 1 мин снова вводится в шприц. Керамическое тело удерживает приблизительно такое количество раствора, которое соответствует объему его пор. Загруженные керамические тела после вскрытия первичной упаковки можно имплантировать.

#### Формула изобретения:

1. Материал-заменитель костного вещества, отличающийся тем, что он представляет собой пористую матрицу, которая состоит из биологически активного неорганического материала и содержит один или несколько полипептидов с активностью фактора роста фибропластов, выбранных из группы: щелочной фактор роста фибропластов, кислотный фактор, роста фибропластов, их рекомбинанты, их мутеины и их кислотно-устойчивые формы, при

содержании полипептидов от 10<sup>-9</sup> г/см<sup>3</sup>.

2. Материал-заменитель по п.1, отличающийся тем, что их пористая матрица состоит из соединения фосфата кальция, выбранного из группы: гидроксилата, трикальций фосфат и тетракальций фосфат, которая может быть получена из натуральных костей и/или спеканием из керамики.

3. Материал-заменитель по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что пористый неорганический ростковый слой состоит из спекаемой губчатой костной керамики.

4. Материал-заменитель по одному из пп.1-3, отличающийся тем, что пористый ростковый слой выполнен в виде имплантатного фасонного тела.

5. Материал-заменитель по одному из пп.1-4, отличающийся тем, что пористый ростковый слой образует поверхность или поверхностный напыленный слой имплантатного фасонного тела.

6. Материал-заменитель по одному из пп.1-5, отличающийся тем, что пористый ростковый слой выполнен в виде порошка или гранулята.

7. Материал-заменитель по п.6, отличающийся тем, что пористый неорганический ростковый слой выполнен в виде порошка или гранулята и в сочетании с физиологически приемлемым полимерным материалом образует фасонное тело.

8. Материал-заменитель по п.6, отличающийся тем, что пористый неорганический ростковый слой выполнен в виде порошка или гранулята и образует компонент костного цемента.

9. Материал-заменитель по пп. 1-8, отличающийся тем, что он выполнен в виде готового имплантатного комплекта из двух или более отдельных компонентов, из которых один компонент является пористым ростковым слоем, а другой компонент содержит раствор или суспензию полипептида.

10. Материал-заменитель по п.9, отличающийся тем, что содержащий пористый ростковый слой компонент является имплантатным фасонным телом.

11. Материал-заменитель по п.10, отличающийся тем, что имплантатное фасонное тело состоит из неорганического, предпочтительно из керамического материала.

12. Материал-заменитель по п.11, отличающийся тем, что имплантатное фасонное тело состоит из спекаемого костного керамического материала.